Ce rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'Organisation mondiale de la Santé.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

SÉRIE DE RAPPORTS TECHNIQUES

Nº 249

LE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES

Rapport d'une réunion technique européenne

Varsovie, 29 mai - 2 juin 1961

		Pages
	Introduction	3
1.	Examen de la situation générale du contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques dans différents pays d'Europe	4
2.	Responsabilité des fabricants de préparations pharmaceutiques	8
3.	Détermination de l'innocuité des nouvelles préparations pharmaceutiques avant leur mise en vente	11
4.	Méthodes d'examen et d'analyse des préparations pharmaceutiques	13
5.	Nécessité d'une collaboration	19
6.	Contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques lors de la délivrance au public ou dans les hôpitaux	21
7.	Etiquetage des préparations pharmaceutiques	23
8.	Inspection des installations de fabrication de préparations pharmaceutiques	26
9.	Organisation de services destinés au contrôle officiel de la qualité des préparations pharmaceutiques	28
10.	Classification des préparations pharmaceutiques d'après les restrictions concernant leur vente	32
11.	Formation du personnel	34
Annexe 1.	Projet de classification pharmacologique des préparations pharmaceutiques pour la codification des restrictions apportées à leur vente	36
Annexe 2.	Liste des participants	37

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

GENÈVE

1962

LE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES

Rapport d'une réunion technique européenne

INTRODUCTION

La réunion technique européenne sur le Contrôle de la Qualité des Préparations pharmaceutiques s'est ouverte à Varsovie le 29 mai 1961. Le discours de bienvenue du Dr F. Widy-Wirski, Vice-Ministre de la Santé, (Pologne) a été suivi d'une allocution prononcée par le Dr Bukowski, Directeur du Service de la Pharmacie au Ministère de la Santé et de la Prévoyance sociale (Pologne). Après avoir salué les participants au nom du Directeur du Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, le Dr J. D. Cottrell, Directeur adjoint, a fait un bref exposé des travaux de l'OMS et défini l'objet de la réunion.

Compte tenu des conditions particulières aux différents pays de la Région européenne, la réunion avait pour but de discuter de l'application des principes qui régissent le contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques, et qui ont été élaborés par le Groupe d'étude chargé d'examiner l'emploi de spécifications pour les préparations pharmaceutiques ; ce groupe s'est réuni au Siège en 1956.[1] Le mandat de la réunion était : procéder à une analyse rapide de la situation générale en ce qui concerne le contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques dans les pays européens ; examiner et définir le partage des responsabilités en matière de contrôle de la qualité ; étudier les conditions requises pour exercer ce contrôle ; enfin, discuter de l'organisation de services chargés du contrôle de la qualité et de la formation du personnel nécessaire.

Le Dr S. Bukowski a été nommé Président d'honneur et le Dr H. Davis, Président ; le Professeur W. Rusiecki et le Professeur L. Domange ont été élus Vice-Présidents, et M. A. Declerck, Rapporteur.

---

[1] *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1957, **138**.

1. EXAMEN DE LA SITUATION GÉNÉRALE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES DANS DIFFÉRENTS PAYS D'EUROPE

Chaque année, les substances pharmaceutiques nouvellement introduites sur le marché dépassent largement la centaine. Alors que, dans le passé, la vie moyenne de ces substances était de deux à cinq ans, elle est désormais plus ou moins réduite par l'importance des crédits et des efforts consacrés à la recherche ainsi que par la concurrence serrée à laquelle se livrent les maisons productrices et les laboratoires de produits pharmaceutiques. La plupart des substances nouvelles qui entrent dans la composition des spécialités pharmaceutiques employées dans le monde entier ont été mises au point par un petit nombre de pays. Si l'OMS était alors mise en mesure de coordonner les renseignements fournis sur le contrôle de la qualité et l'introduction de substances nouvelles, il devrait être possible d'élaborer des méthodes et des spécifications générales susceptibles d'être appliquées directement au contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques.

Le nombre des spécialités et des préparations pharmaceutiques qui sont à la disposition des médecins et du public varie beaucoup d'un pays à un autre, et cela pour diverses raisons : importance des crédits disponibles, restrictions diverses imposées par les pouvoirs publics, problèmes de devises, etc. En Belgique et en Suisse par exemple, plus de 15 000 spécialités différentes sont en vente, alors que ce nombre est loin d'atteindre 2000 au Danemark et en Pologne.

1.1 Définition de la « préparation pharmaceutique »

La réunion a recommandé de généraliser l'emploi du terme « préparation pharmaceutique » qui est plus facile à traduire et à interpréter afin d'éviter toute confusion avec les substances toxicomanogènes soumises au contrôle de l'Organisation des Nations Unies. Le Groupe d'étude chargé d'examiner l'emploi de spécifications pour les préparations pharmaceutiques [1] a établi les définitions suivantes :

« 1. On entend par « médicament » (ou « préparation pharmaceutique ») toute substance ou tout mélange de substances fabriqué, vendu, mis en vente ou représenté comme pouvant être employé :

a) dans le diagnostic, le traitement, l'atténuation ou la prévention d'une maladie, d'un état physique anormal, ou de leurs symptômes, chez l'homme ou les animaux ;

---

[1] *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1957, **138**, 15-16.

b) en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou les animaux.

2. On entend par « spécialité pharmaceutique » un médicament, simple ou composé, prêt à l'emploi et mis sur le marché sous une dénomination spéciale ou sous une forme caractéristique. »

Le Groupe d'étude a estimé qu'il vaut mieux définir ainsi la préparation pharmaceutique plutôt que considérer comme médicament toute substance inscrite dans une liste officielle.

1.2 Le problème du contrôle des préparations pharmaceutiques nouvelles

Il est nécessaire que les autorités nationales chargées de l'introduction sur le marché de préparations pharmaceutiques et du contrôle de leur qualité disposent de spécifications appropriées. Voici quelques décennies, le problème des spécifications pouvait être facilement résolu car dans la plupart des pays les pharmacopées ou des recueils analogues indiquaient les normes officielles de la plupart des préparations mises en vente ; qui plus est, leur nombre augmentait assez peu d'une année à l'autre. Etant donné que certaines méthodes d'analyse traditionnelles, qui utilisent un matériel assez simple, étaient reconnues officiellement, les pharmaciens de la plupart des pays d'Europe avaient la compétence voulue pour analyser la quasi-totalité des préparations pharmaceutiques introduites sur le marché, voire pour préparer une grande partie des médicaments figurant dans les pharmacopées. Les spécialités restaient fort peu nombreuses, et celles qui existaient n'étaient que rarement exportées. En outre, on disposait du temps nécessaire pour inclure dans les pharmacopées nationales les spécifications qui venaient à être élaborées.

Initialement, il n'y avait nulle intention de restreindre le contenu des pharmacopées nationales ou de leur faire opérer une sélection. Les définitions et spécifications qu'elles contenaient avaient pour but de rendre possible le contrôle de la qualité des substances pharmaceutiques et des préparations mises en vente. Or, une enquête effectuée par l'OMS auprès de diverses commissions de la pharmacopée a montré qu'avec le temps s'est implantée dans certains pays l'idée que les médicaments inclus dans la pharmacopée étaient préférables à ceux qui n'y figuraient pas. A l'heure actuelle, la situation est dominée par l'apparition de multiples substances et de préparations ou spécialités nouvelles qui renferment plusieurs principes actifs : rendu très difficile, le contrôle de leur qualité exige souvent des méthodes et un matériel nouveaux qui ne sont pas encore décrits dans les recueils officiels. Du reste, même si la préparation ne contient qu'une seule substance active, les constituants inactifs, les colorants, les stabilisants, etc., qui lui sont ajoutés font que l'analyse est souvent des plus difficiles.

Il est donc évident que les spécifications, monographies et annexes des pharmacopées nationales ou autres recueils officiels ne permettent plus de contrôler véritablement la qualité des préparations pharmaceutiques qui se trouvent sur le marché dans un pays donné. En ce qui concerne les substances et spécialités nouvelles présentées au corps médical ou mises en vente dans les pharmacies, les autorités chargées du contrôle de leur qualité se voient tout d'abord dans l'obligation de demander aux fabricants les spécifications et les méthodes d'analyse. Dans beaucoup de pays, par ailleurs, il est exceptionnel que le pharmacien d'officine opère un contrôle des spécialités qu'il vend, et voudrait-il le faire que la chose lui serait techniquement très difficile.

Certaines préparations pharmaceutiques n'étant utilisées que pendant un court laps de temps, il est souvent impossible de mettre au point leurs spécifications en temps voulu pour l'édition suivante de la pharmacopée nationale ou du recueil qui en tient lieu. Il pourrait donc y avoir avantage à ce que les fabricants, commissions de pharmacopée ou autres autorités chargées du contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques fournissent les spécifications appropriées à une institution coordonnatrice, comme l'OMS, qui les communiquerait aux autorités nationales ou organisations professionnelles chargées de contrôler la qualité de ces préparations au moment de leur introduction dans les différents pays à des fins thérapeutiques. Le Groupe d'étude OMS chargé d'examiner l'emploi de spécifications pour les préparations pharmaceutiques, mentionné précédemment, a proposé que les spécifications ainsi reçues soient envoyées par l'institution coordonnatrice, sous forme de « fiches de renseignements », à différents laboratoires qui les soumettraient à des essais dont les résultats seraient discutés par correspondance et lors de réunions techniques, en vue d'améliorer et de faciliter le contrôle de la qualité.[1]

1.3 Collaboration entre pays et entre fabricants en matière de contrôle de la qualité

La condition d'efficacité d'un tel programme est que les autorités nationales chargées du contrôle de la qualité apportent leur concours, tandis que la coopération de tous les fabricants serait également essentielle puisque ce sont eux qui prennent l'initiative de lancer sur le marché des substances ou des préparations pharmaceutiques nouvelles. A ce propos, la Fédération pharmaceutique internationale, qui réunit chaque année des experts appartenant à plusieurs pays pour discuter du contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques accomplit une tâche utile.

Quoi qu'on fasse pour assurer un contrôle satisfaisant de la qualité dans les laboratoires officiels et dans les pharmacies, il faut renoncer à soumettre au contrôle la totalité des lots fabriqués, réserve faite de quelques anti-

[1] *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1957, **138**, 13.

biotiques en certains pays et de préparations comme l'insuline. C'est donc aux fabricants qu'il incombe d'opérer un contrôle approprié de la qualité de tous les lots destinés à être vendus au public et aux hôpitaux ou adressés comme échantillons aux médecins. Les moyens d'assurer ce contrôle au niveau de la fabrication varient d'un pays à l'autre. Il a été suggéré à la réunion que certains principes généraux soient éventuellement appliqués dans le cadre des législations actuelles afin de parvenir à une certaine uniformité entre les pays en ce qui concerne l'étiquetage, l'emploi de dénominations communes internationales et la classification des préparations pharmaceutiques. A cet égard, il convient de signaler la résolution adoptée à Bruxelles par la XVII[e] Assemblée générale de la Fédération Internationale Pharmaceutique en 1958 :

« Etant donné les grandes divergences entre les réglementations dans les différents pays sur les toxiques pour l'usage thérapeutique, divergences qui peuvent prêter à de graves confusions dans la délivrance des médicaments au public ;

» Etant donné que l'Organisation Mondiale de la Santé s'occupe déjà de préparer et de proposer d'utiles spécifications, telles que celles de la Pharmacopée Internationale, pour faciliter, sur le plan international l'examen, l'analyse et la distribution des médicaments ;

» 1. La Fédération Internationale Pharmaceutique émet le vœu que l'O.M.S. puisse, conformément aux suggestions émises par un groupe d'étude de l'O.M.S. chargé d'examiner l'emploi de spécifications pour les préparations pharmaceutiques, entreprendre l'étude des principes permettant d'obtenir une certaine unification de la classification des substances toxiques pour l'usage thérapeutique.

» Il conviendrait, en particulier, d'étudier l'établissement d'une liste des substances médicamenteuses toxiques pour lesquelles des propositions pourraient être faites aux Gouvernements des différents pays concernant l'étiquetage et la délivrance au public.

» 2. La Fédération Internationale Pharmaceutique offre de collaborer à ces travaux et d'y apporter le résultat de son expérience dans le domaine de la délivrance des médicaments. » [1]

1.4 Autorités nationales de contrôle

La réunion a également discuté des problèmes concernant l'introduction des préparations pharmaceutiques sur le marché, l'institution d'une autorité nationale de contrôle, et la formation d'un personnel qualifié pour le contrôle pharmaceutique.

---

[1] *J. mond. Pharmacie*, 1959, N° 2, p. 237.

Divers participants ont exposé le système de contrôle pharmaceutique en vigueur dans leurs pays respectifs. La France a adopté de nouvelles dispositions législatives portant création d'un brevet de médicament et d'un conseil formé d'experts choisis sur une liste établie par l'Etat, qui a pour tâche de soumettre à examen les nouvelles préparations et de déterminer leur « intérêt thérapeutique » et leur innocuité avant qu'elles ne soient introduites sur le marché. En Belgique, une commission vient également d'être instituée qui est chargée de s'assurer de l'intérêt thérapeutique des médicaments mis en vente ou sur le point de l'être. L'URSS opère un contrôle des préparations pharmaceutiques qui comporte trois stades : 1) contrôle à la fabrication ; 2) contrôle à la vente ; 3) contrôle par un organisme d'Etat spécialisé. Chaque entreprise est responsable de la qualité de ses produits et possède un service de contrôle, complètement autonome, qui dispose de laboratoires convenablement équipés et d'un personnel qualifié. Les laboratoires du service de contrôle analysent chaque lot de matières premières (principes actifs et excipients) et de produits finis pour s'assurer qu'ils sont conformes aux normes de la Pharmacopée de l'URSS ou à d'autres spécifications officielles. Le service de contrôle exerce une surveillance des processus de fabrication par inspection répétée des divers départements des entreprises.

2. RESPONSABILITÉ DES FABRICANTS DE PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES

La réunion a admis qu'en principe la responsabilité du contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques revient avant tout aux fabricants car ces derniers sont les mieux en mesure de l'assumer. Elle s'est également accordée à reconnaître que les analyses de laboratoire et autres formes du contrôle exercé par les gouvernements ou par des organismes agréés par eux sont également nécessaires pour déceler toutes les fautes de fabrication qui auraient pu se produire ; c'est là une mesure de protection supplémentaire qui met le corps médical à l'abri de produits défectueux, voire dangereux, ou empêche leur utilisation par le grand public.

Il est difficile, sinon impossible, a-t-on souligné, qu'un laboratoire de contrôle de l'Etat puisse procéder à l'examen et à l'analyse complets, lot par lot, de toutes les préparations pharmaceutiques mises en vente. Rien que dans un pays, les préparations pharmaceutiques peuvent se chiffrer par milliers, et comporter des combinaisons de deux ou plusieurs principes actifs qui posent parfois des problèmes d'analyse ardus. D'autres facteurs influent sur l'innocuité et l'efficacité des préparations pharmaceutiques : entre autres, leur stabilité et la forme sous laquelle elles sont présentées. L'innocuité et l'inertie des excipients ou des véhicules doivent également être pris en considération.

En veillant à ce que tout le soin voulu soit apporté aux diverses opérations, le fabricant de produits pharmaceutiques est à même de prévenir les fautes de fabrication ; il lui revient en premier de déceler une erreur éventuelle à l'aide des analyses de son propre laboratoire de contrôle. La qualité d'une préparation pharmaceutique dépend de la pureté des matières premières qui entrent dans sa composition, du soin apporté à doser les divers constituants, et de la précision de leur mélange. Enfin, il faut veiller à ce que les étiquettes soient appliquées correctement et que le conditionnement et la présentation définitifs soient appropriés.

Toutes ces opérations, nécessaires à une production pharmaceutique de bonne qualité, peuvent être contrôlées par le fabricant qui est seul à pouvoir s'assurer de l'identité et de la pureté des matières premières qu'il achète ; lui seul encore a la possibilité d'exercer en permanence le contrôle de chaque stade de la fabrication et de l'emballage de chaque lot produit.

Les facteurs essentiels à une production uniforme de préparations pharmaceutiques de qualité sont : 1) un système de contrôle efficace à la fabrication, impliquant une organisation rationnelle et systématique des opérations successives, qui obéisse en permanence à des règles strictes, et 2) l'emploi d'un personnel de surveillance qualifié et expérimenté, qui soit consciencieux, vigilant, parfaitement familiarisé avec les procédés de fabrication et conscient des dangers que comporte la moindre erreur. En plus du contrôle des diverses opérations, le fabricant doit, le cas échéant, procéder à des analyses de contrôle aux divers stades de la production. Le contrôle analytique du produit fini est évidemment indispensable, et les prélèvements d'échantillons doivent toujours être opérés sur les produits prêts à être mis en vente.

Il convient de noter que le préposé au contrôle devrait répondre de toutes les vérifications effectuées sur les matières premières, les produits en cours de fabrication et les produits finis. Il ne devrait pas dépendre du chef de la production, mais relever seulement de la direction de l'entreprise à l'échelon le plus élevé.

La propreté et le bon ordre des lieux de fabrication sont également une condition indispensable pour mener à bien la production des préparations pharmaceutiques. Une fabrique bien tenue, bien organisée et régie par un règlement strictement appliqué, un personnel convenablement formé et consciencieux, et un contrôle de la qualité comme celui qui est décrit ci-dessus, sont de nature à garantir la production de préparations pharmaceutiques répondant aux normes.

Mieux que tout autre, le fabricant est en mesure d'évaluer la stabilité de ses produits grâce à la connaissance qu'il possède des constituants qui les composent et des procédés utilisés pour leur préparation ; qui plus est, il peut vérifier leur stabilité par des épreuves de laboratoire pratiquées sur un certain nombre de lots et dans des conditions bien définies.

Aucun gouvernement, aucun laboratoire extérieur ne saurait exercer un contrôle aussi rigoureux des préparations pharmaceutiques que le fabricant lui-même. Néanmoins les inspections périodiques effectuées par des agents de l'Etat, qualifiés et expérimentés, peuvent apporter une multitude de renseignements sur les moyens de contrôle, les procédés de fabrication et le personnel de l'entreprise.

Il va sans dire que l'inspection de fabriques situées à l'étranger n'est pas toujours possible. Cependant, c'est là une difficulté qui pourrait être en grande partie surmontée si les gouvernements de divers pays adoptaient en matière d'inspection et de méthodes de contrôle des normes appropriées qui ne seraient pas nécessairement identiques. Les organismes gouvernementaux de contrôle pourraient alors appliquer aux produits pharmaceutiques provenant de fabriques étrangères le même traitement qu'à ceux de fabrication nationale. Une formule d'inspection ou toute autre forme de contrôle, qui convienne et soit adoptée par un certain nombre de pays, simplifierait les travaux de laboratoire actuellement nécessaires pour assurer le contrôle efficace des produits importés de ces pays.

Les discussions ont fait ressortir notamment que les fabricants pourvus des moyens financiers voulus exercent habituellement un excellent contrôle à la fabrication et au laboratoire, car ils estiment indispensables ces deux formes de contrôle. Chez les fabricants de moindre envergure, il ne fait pas de doute que certains d'entre eux ne peuvent faire la dépense des installations et du personnel qui leur permettraient d'effectuer sur place des opérations de contrôle véritablement complètes. On a fait observer que ces fabricants pourraient demander à des laboratoires extérieurs de procéder à l'analyse de leurs produits et à toutes autres formes de vérification.

Les produits pharmaceutiques importés ont paru poser un problème particulièrement difficile aux laboratoires gouvernementaux de contrôle, car ces derniers ignorent en partie les méthodes de contrôle à la fabrication et les procédés d'analyse utilisés par les fabricants ; ils ne connaissent pas davantage les normes adoptées par le pays d'origine des produits.

On a également fait valoir qu'un certain nombre de fabricants attachent maintenant une importance croissante aux contrôles effectués pendant les opérations de fabrication, lesquels garantiraient mieux ou tout aussi bien que les contrôles par analyses une production constante de préparations pharmaceutiques de qualité.

On a fait observer que certains fabricants pourraient faire des objections à l'inspection de leurs usines par des agents de l'Etat et que ces derniers devraient avoir des qualifications exceptionnelles pour pouvoir étudier les méthodes de contrôle des fabricants sans entraver en aucune manière la bonne marche de l'entreprise inspectée. Les inspecteurs devraient être également pourvus des qualités requises pour se valoir l'estime du personnel technique et scientifique de l'industrie.

3. DÉTERMINATION DE L'INNOCUITÉ DES NOUVELLES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES AVANT LEUR MISE EN VENTE

3.1 Propriétés pharmacologiques

L'attention des participants a été appelée sur les différences de sensibilité qui existent entre les diverses espèces animales vis-à-vis des médicaments, et sur la grande difficulté qu'il y a à transposer à l'homme les résultats constatés sur des animaux. De plus, alors que le pharmacologue travaille généralement sur un animal sain, le thérapeute s'adresse à des individus malades aux viscères lésés et aux émonctoires souvent déficients. C'est en vue de surmonter ces difficultés qu'on a créé une patho-pharmacodynamie. Cependant, comme il est impossible de reproduire expérimentalement toutes les maladies, on en arrive souvent *in fine* à l'homme — non sans maintes hésitations.

Il est essentiel de commencer les essais pharmacologiques d'un médicament nouveau par la recherche approfondie de sa toxicité. Celle-ci doit comprendre la détermination de : *a*) la toxicité aiguë ; *b*) la toxicité subaiguë ; *c*) la toxicité chronique ; *d*) la tolérance locale.

On a signalé la nécessité d'harmoniser les méthodes utilisées par les industriels et par les gouvernements pour déterminer la toxicité des médicaments. L'OMS pourrait jouer un rôle utile en proposant et en conseillant des méthodes susceptibles d'être généralisées.

En Union soviétique, toutes les préparations pharmaceutiques nouvelles sont soumises à des essais de toxicité très stricts sur différents animaux. Les exigences auxquelles doivent obligatoirement satisfaire les médicaments nouveaux sont formulées par la Commission de la Pharmacologie du Ministère de la Santé, et les contrôles sont effectués dans les instituts et les laboratoires de l'Etat.

3.2 Protocoles expérimentaux

On a signalé que si les administrations sont favorables à l'imposition de protocoles expérimentaux aux pharmacologues chargés de l'étude des produits nouveaux, les pharmacologues, eux, font toute réserve sur la valeur expérimentale des protocoles imposés. Les médicaments, même lorsqu'ils appartiennent à des groupes pharmacologiques semblables, diffèrent trop pour répondre aux mêmes normes ; il faut donc éviter de standardiser avec trop de rigueur les essais qui devraient pouvoir être modifiés ou adaptés en fonction des circonstances. Cette réserve faite, il n'empêche qu'il est souhaitable qu'il y ait des protocoles, afin d'assurer une certaine comparabilité entre les essais ; plusieurs pays en ont entrepris l'élaboration.

3.3 Effets secondaires des préparations pharmaceutiques

Les participants se sont accordés à reconnaître que si l'administration d'un médicament répond ordinairement à un but bien défini, il est non moins vrai que presque tous les médicaments n'exercent jamais un effet unique. Du point de vue du médecin, tout effet autre que celui qui est nécessaire pour le traitement du malade peut être considéré comme un « effet secondaire », comme par exemple la somnolence provoquée par un histaminique administré pour traiter une maladie allergique.

Des réactions secondaires se manifestent souvent au cours de l'expérimentation de nouveaux médicaments sur l'animal, et il faudrait que le clinicien en fût informé avant de passer à l'essai clinique du médicament.

Il convient de prêter attention au problème des effets secondaires fâcheux. Ceux-ci peuvent en effet être assez sérieux pour que l'administration de tel ou tel médicament soit à déconseiller dans le cas d'une affection banale. En revanche, il reste indiqué de le prescrire — en toute connaissance du risque — dans le cas d'une maladie plus grave sur laquelle ce produit a une action spécifique prouvée.

3.4 Innocuité

Plusieurs participants ont souligné que la méthode appliquée à l'étude de l'innocuité des médicaments n'est pas uniforme d'un pays à l'autre. C'est pourquoi il est essentiel que l'OMS s'attache à résoudre le problème de déterminer pour les médicaments des normes d'innocuité qui soient adoptées au niveau international. Dans le même ordre d'idées, l'OMS devrait également formuler des recommandations en ce qui concerne les méthodes d'étude et de contrôle de la toxicité.

Selon les Règlements canadiens sur les aliments et drogues,[1] « drogue nouvelle » désigne une drogue qui, en raison de

a) sa composition,

b) son procédé de fabrication,

c) sa posologie, ou

d) sa voie d'administration,

n'est pas généralement reconnue par des personnes possédant la compétence voulue pour juger ladite drogue comme étant sans danger lorsqu'elle est employée aux fins pour lesquelles elle est proposée ou recommandée... » Toutefois, en ce qui concerne la mise en application d'une législation relative aux préparations nouvelles, il ne semble pas qu'une réponse satis-

---

[1] Canada, Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Loi sur les aliments et drogues, Règlements sur les aliments et drogues, section C. 01.301, modifications du 29 décembre 1960 (voir *La Gazette du Canada*, Partie II, 1961, **95**, 34).

faisante ait pu, jusqu'ici, être donnée à la question « Quand une drogue cesse-t-elle d'être nouvelle ? »

L'attention a été attirée sur la difficulté de définir de manière adéquate la notion d'« innocuité » et sur la nécessité de le faire pour éviter la condamnation injustifiée de certains produits. En la matière, il n'existe que des définitions négatives ; or, il est tout aussi peu satisfaisant de définir l'« innocuité » comme étant l'« absence de toxicité » que de définir la « santé » comme étant l'« absence de maladie ».

Il n'y a pas de médicaments inoffensifs : les placebos eux-mêmes peuvent entraîner des accidents. Comme l'a montré Claude Bernard dans son étude sur les « aliments, poisons et médicaments », tout est question de posologie et de circonstances. A la vérité, des médicaments très dangereux, tels que la moutarde à l'azote, au sujet desquels on ne saurait parler d'innocuité, sont employés dans certaines maladies graves comme le cancer.

En France, on a précisé le terme en disant « innocuité dans les conditions normales d'emploi », mais la réunion a estimé que cela ne suffit pas, car il peut exister des conditions anormales où l'administration du médicament est cependant justifiée — par exemple, lorsqu'on tente de sauver un malade condamné auquel on devra donner des doses qui, dans des circonstances normales, seraient considérées comme toxiques.

On s'est accordé à reconnaître que l'emploi d'un médicament comporte toujours un risque. Il appartient donc au médecin d'être conscient du danger éventuel que fait courir, même à distance, l'application dans certains cas d'un médicament donné.

C'est pourquoi il est impératif que le mode d'emploi du produit indique les effets secondaires fâcheux, les contre-indications et les dangers possibles.

Il a été proposé qu'une réunion ultérieure étudie la possibilité de préciser le terme « innocuité » ou le remplace par un autre qui soit plus approprié.

4. MÉTHODES D'EXAMEN ET D'ANALYSE DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES

4.1 Méthodes officielles

En ce qui concerne les produits décrits par les pharmacopées, les méthodes qu'elles retiennent revêtent de ce fait un caractère officiel.

Dans le cas d'une substance nouvelle ayant fait l'objet d'une demande d'enregistrement ou de visa, si la substance n'a pas encore été décrite dans un recueil de spécifications, la méthode proposée par le fabricant pourrait être tenue pour officielle à condition que sa validité ait été reconnue par le laboratoire d'Etat.

Pour ce qui est des préparations pharmaceutiques mal définies, comme le sont certaines préparations d'origine biologique ou végétale, la mise au point de méthodes officielles apparaît nécessaire.

Afin que les laboratoires officiels puissent procéder de manière efficace aux essais voulus, il serait souhaitable qu'ils soient mis en mesure d'obtenir des fabricants des échantillons des divers ingrédients des préparations pharmaceutiques étudiées.

4.2 Méthodes d'analyse appliquées par les fabricants

Les firmes productrices de préparations pharmaceutiques nouvelles font en général de grands efforts pour utiliser des matières premières de qualité irréprochable et fabriquent des spécialités pharmaceutiques d'une stabilité adéquate. Généralement aussi, les caractéristiques physico-chimiques des substances nouvelles introduites en thérapeutique ont été suffisamment étudiées pour permettre l'identification et l'essai des substances entrant dans les préparations pharmaceutiques, s'il est possible d'en faire la séparation quantitative.

Un fabricant qui connaît parfaitement les matières premières qu'il utilise et qui assure une bonne supervision de la fabrication de ses produits peut se permettre parfois de n'exécuter sur le produit fini que des tests simples et non spécifiques, destinés uniquement à prévenir les erreurs grossières et à déceler les fautes de fabrication. Toutefois, lorsque la loi exige un contrôle analytique, le fabricant de préparations pharmaceutiques doit s'efforcer de mettre au point des méthodes d'analyse exactes pour ses produits, afin d'assurer leur acceptation et de garantir leur qualité.

4.3 Nécessité d'une standardisation des méthodes

A propos de la standardisation nécessaire des méthodes d'analyse, il convient de ne pas perdre de vue un certain nombre de points : 1) les méthodes indiquées dans les différentes pharmacopées varient souvent — et même des modifications mineures d'une même méthode peuvent occasionner des différences importantes dans les résultats ; 2) il est de la plus haute importance que les fabricants et les organismes de contrôle emploient la même méthode pour l'analyse d'un produit donné ; 3) la normalisation des méthodes sur le plan international, est souhaitable dans l'intérêt du commerce international qui s'accroît considérablement du fait de la création de communautés économiques et de marchés communs.

Compte tenu des considérations précédentes, l'uniformisation des tests préliminaires doit faire l'objet d'une attention particulière. Il est nécessaire d'employer des méthodes normalisées et de fixer des limites de tolérance précises, notamment en ce qui concerne les points suivants :

1) Poids des comprimés et des poudres : nombre d'unités à utiliser et limites de tolérance.

2) Temps de délitage des comprimés et des comprimés dragéifiés : composition des différents milieux d'épreuve à utiliser ; description très exacte des appareils à employer avec indication, le cas échéant, des intervalles d'agitation ; temps limites.

3) Limpidité des solutions injectables : description minutieuse de la façon de procéder au mirage (fond noir et ou fond blanc ; position de la source lumineuse), en tenant compte de la fatigue possible de la vue de l'opérateur ; limites de tolérance.

4) Volume du contenu des ampoules, en tenant compte ou non de la quantité de liquide adhérant aux parois ; limites de tolérance pour les liquides non visqueux et les liquides visqueux.

5) Dureté des comprimés : description des méthodes et limites de tolérance.

6) Point de fusion des suppositoires : description exacte de la méthode à utiliser.

7) Nombre de gouttes par millilitre pour les flacons compte-gouttes et les stilligouttes joints aux conditionnements.

On pourrait ajouter ici les spécifications concernant les tests de stérilité, les tests applicables aux substances pyrétogènes et histaminiques, ainsi que la détermination de la toxicité.

Il faut tenir compte des altérations possibles de certains produits, et il est nécessaire de déterminer en la matière des limites suffisamment larges pour garantir l'efficacité du médicament dans le délai de validité fixé.

L'uniformité est également désirable dans l'emploi de certains additifs, comme les colorants, les édulcorants, les agents de conservation, les antiseptiques, les oxydants et les réducteurs, qui est autorisé dans divers pays.

Par comparaison avec les méthodes physiques ou chimiques, les méthodes biologiques sont difficiles à normaliser ; toutefois, dans la mesure du possible, il conviendrait de réaliser un accord international sur les méthodes appliquées pour évaluer l'activité ou l'innocuité des produits biologiques, des préparations d'origine végétale, et d'autres substances mal définies.

4.4 Méthodes physico-chimiques modernes de contrôle

La plupart des pharmacopées modernes décrivent les méthodes mises au point à la faveur des progrès les plus récents de la technique et de la science — par exemple la chromatographie sur papier, la spectrographie dans l'ultraviolet et la méthode de Karl Fischer pour la détermination de la teneur en eau. Les laboratoires officiels qui contrôlent la qualité des préparations pharmaceutiques sont souvent obligés de dépasser les exigences

des pharmacopées nationales modernes, puisque, de nos jours, les laboratoires de contrôle de l'industrie pharmaceutique possèdent en général un équipement des plus perfectionnés et disposent de spécialistes ayant toutes les qualifications requises. Nettement plus précises que les méthodes classiques de la pharmacopée, les méthodes physico-chimiques qu'ils peuvent appliquer représentent souvent le seul moyen de déterminer avec l'exactitude voulue l'identité, la pureté et la composition de la substance médicinale. Vu que les laboratoires de l'industrie pharmaceutique utilisent ces méthodes, il importe que les laboratoires de contrôle de l'Etat puissent faire de même.

Plusieurs problèmes se posent cependant du fait de l'application de méthodes physico-chimiques à haute sensibilité : celle-ci peut être si poussée que des impuretés sont découvertes dans tous les produits analysés. C'est notamment le cas avec la chromatographie en phase gazeuse et la spectrographie dans l'infrarouge. Il faut alors établir des tolérances compatibles avec les prescriptions de la pharmacopée qui sont moins rigoureuses.

Le personnel constitue un autre aspect du problème car, tirer le meilleur parti d'un appareillage technique compliqué suppose des aptitudes et une formation particulières. Or, les études de pharmacie n'accordant généralement qu'une place restreinte aux techniques d'analyse, il est difficile de trouver des pharmaciens qui possèdent les qualifications requises. Un laboratoire d'analyse doté d'un équipement moderne ne saurait mieux faire que d'engager un technicien capable également d'interpréter les résultats fournis par l'analyse en termes de statistique : c'est là un point très important.

Actuellement, tout laboratoire d'analyse générale s'appuie encore sur les procédés classiques d'analyse et de dosage (gravimétrie, volumétrie, titrimétrie, alcalimétrie, acidimétrie, bromométrie ou iodométrie, etc.), qui constituent la base indispensable à un travail consciencieux. A partir de ces procédés, on a mis au point des méthodes microchimiques et semi-microchimiques, qui ne permettent de travailler — souvent à grands frais — que sur des quantités infimes de produits.

Des théories et des méthodes d'analyse nouvelles ont vu le jour : en développant l'ancienne théorie d'Arrhenius sur la dissociation des acides et des bases, on est parvenu à réaliser la protométrie ou titrage en milieu non aqueux, qui permet de doser certains alcaloïdes. De la même façon, la complexométrie et la chélatométrie sont devenues des méthodes couramment utilisées par les laboratoires de contrôle.

Les méthodes chromatographiques ont donné une nouvelle impulsion à l'analyse qualitative. Les diverses applications de ces méthodes (chromatographie sur plaques, colonnes ou papier ; chromatographie ascendante, descendante ou circulaire) permettent de discriminer les composants d'un mélange ; elles sont très précieuses pour identifier les colorants, les acides

aminés, les teintures végétales et certains produits qui présentent des propriétés physico-chimiques très voisines (par exemple, les sulfamides). Grâce à ces méthodes, il est également possible, par fractionnements successifs et élution consécutive, de doser à l'intérieur d'un mélange plusieurs éléments d'un même groupe chimique ou les produits de dégradation de certaines substances organiques. Enfin, la chromatographie en phase vapeur vient d'ouvrir à l'analyse un champ de recherche entièrement nouveau en permettant d'identifier les huiles essentielles et les produits volatils, toutes substances que les méthodes classiques ne pouvaient guère déceler dans les préparations pharmaceutiques.

Les méthodes physico-chimiques d'analyse trouvent de plus en plus d'utilisations au laboratoire. Le titrage potentiométrique est employé depuis bien longtemps, ainsi que les méthodes colorimétriques et spectrophotométriques. Ces dernières ont été complétées par la spectrophotométrie de flamme et surtout par des méthodes spectrophotométriques perfectionnées utilisant des appareils dont la gamme s'étend des faibles longueurs d'onde de l'ultraviolet aux rayons infrarouges. Malgré le prix élevé de l'appareillage, la spectrophotométrie dans l'infrarouge est une technique extrêmement précieuse qui est de plus en plus utilisée dans les laboratoires d'analyse ; la dernière édition de la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique prescrit son emploi pour de nombreuses substances.

Quand il s'agit d'analyser un médicament, la polarographie à électrode à goutte de mercure et l'oscillopolarographie permettent une approximation rapide, et trouvent par là des applications de plus en plus nombreuses dans l'industrie pharmaceutique.

4.5 Méthodes de contrôle biologiques et bactériologiques

Les méthodes biologiques, microbiologiques et bactériologiques diffèrent essentiellement des méthodes chimiques et physico-chimiques en ce qu'elles opèrent sur la matière vivante. Bien que leur marge d'erreur soit souvent supérieure à celle des méthodes physico-chimiques, elles sont en général hautement spécifiques.

Les méthodes biologiques servent à contrôler l'insuline et, dans certains cas, les hormones, les vitamines, les coagulants et anticoagulants, les hypotenseurs et vaso-presseurs, et les glucosides cardiotoniques. Il est souvent utile de compléter ces méthodes par des dosages chimiques. Grâce aux méthodes bactériologiques, on peut vérifier les produits d'origine bactérienne, les levures et les ferments lactiques, ou mesurer le pouvoir antiseptique et contrôler la stérilité. Les méthodes microbiologiques sont parfois indispensables pour évaluer l'activité des vitamines et des antibiotiques ; depuis quelque temps, on les utilise pour le titrage des oligo-éléments. Il faut encore mentionner le titrage des enzymes selon des méthodes de contrôle et de standardisation qui sont actuellement l'objet de recherches

approfondies et systématiques, ainsi que la mesure de la respiration cellulaire dans le cas des produits destinés à activer ce phénomène. D'autres tests biologiques — entre autres, ceux qui concernent les substances pyrétogènes ou histaminiques et la recherche de la toxicité aiguë — ont déjà été cités à propos des tests préliminaires.

Les méthodes de contrôle deviennent dans l'ensemble de plus en plus sensibles et précises, ce qui pourrait conduire à formuler des exigences de plus en plus rigoureuses, sans nécessité médicale. Il convient donc d'adopter un point de vue pratique et raisonnable, ne serait-ce que pour éviter toutes dépenses superflues.

4.6 Nécessité de nouvelles méthodes pour le contrôle de la qualité

Les nouveaux médicaments qui ne cessent d'apparaître sur le marché sont présentés sous des formes pharmaceutiques diverses. Ils contiennent souvent des substances très complexes : solvants, agglutinateurs, agents de conservation, colorants, etc. L'analyse de ces préparations nouvelles se heurte à de nombreuses difficultés, notamment lorsqu'il s'agit d'isoler les principes actifs des différentes formes pharmaceutiques ou de déterminer leur pureté, leur identité, leur concentration, leur innocuité, etc. Toutefois, une bonne utilisation des méthodes modernes d'analyse permet de résoudre ces difficultés. Au cas où l'analyse chimique est insuffisante pour l'examen d'un médicament donné, la spectrographie, l'électrométrie, et la chromatophotographie offrent leurs méthodes. En fait, le champ des méthodes d'analyse pouvant servir au contrôle des préparations pharmaceutiques est illimité.

En ce qui concerne les produits opothérapiques, qui ne pouvaient naguère être l'objet d'aucun contrôle réel, les essais sérologiques permettent désormais — si les cellules sont intactes — de déceler leur origine animale, même lorsqu'ils sont inclus dans des préparations complexes. Toute falsification ou erreur grossière est ainsi exclue. Il est permis d'espérer qu'il sera possible d'identifier l'organe à partir duquel le produit opothérapique a été préparé, ce qui constituera un nouveau progrès.

Enfin, il ne faut pas oublier l'automation qui se révèle particulièrement intéressante pour le contrôle courant des préparations pharmaceutiques, notamment par emploi des spectrophotomètres enregistreurs et des potentiographes destinés au titrage en milieu non aqueux. Dans un autre domaine, on a mis au point un appareil photo-électrique pour la numération automatique des bactéries, qui peut servir également à mesurer les dimensions de petites particules.

Les participants ont aussi insisté sur la nécessité de publier dans le meilleur délai les nouvelles méthodes et les perfectionnements apportés aux méthodes connues afin d'épargner aux laboratoires des recherches inutiles.

5. NÉCESSITÉ D'UNE COLLABORATION

On a fait valoir que l'abondance des publications concernant l'introduction de médicaments nouveaux et le contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques empêche pratiquement les laboratoires de contrôle — si bien équipés soient-ils — d'être au courant de toutes les innovations. Dans un effort pour surmonter cette difficulté, la Commission des Spécialités de la Fédération internationale pharmaceutique a réuni des directeurs de laboratoires de contrôle de certains pays, afin qu'ils puissent confronter leurs expériences.

L'introduction d'un médicament nouveau sur le marché s'effectue souvent dans plusieurs pays à la fois. Au moment même du lancement du produit, les laboratoires de contrôle de ces pays devraient être en possession de la méthode d'analyse correspondante mise au point par la firme productrice.

Dans certains pays, une liaison utile est assurée entre les autorités de contrôle et les fabricants de produits pharmaceutiques, ce qui facilite l'échange de connaissances scientifiques et techniques. Il est possible d'institutionnaliser les échanges de renseignements en créant des commissions mixtes, composées de techniciens de l'industrie et des autorités de contrôle. Ces commissions ont pour tâche principale de discuter les nouvelles méthodes d'analyse, afin qu'au moment de l'introduction d'une nouvelle préparation pharmaceutique, les autorités de contrôle soient informées des méthodes d'analyse appropriées. Ce type de liaison entre l'industrie et les autorités responsables du contrôle existe déjà dans plusieurs pays, sans qu'il en ait résulté une perte de prestige pour les laboratoires officiels ou une atteinte quelconque au secret légitime de la fabrication.

Les fabricants ont certainement intérêt à ce que les autorités de contrôle soient bien informées des méthodes d'analyse des nouvelles préparations afin que ces dernières puissent être analysées rapidement lors de leur introduction sur le marché et que les résultats obtenus de part et d'autre soient parfaitement concordants.

5.1 Fiches de renseignements relatives aux nouvelles préparations pharmaceutiques

La nature des renseignements à inscrire sur les fiches a été indiquée par plusieurs participants, et mention a été faite du rapport du Groupe d'étude chargé d'examiner l'emploi de spécifications pour les préparations pharmaceutiques.[1]

---

[1] *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.* 1957, **138**, 13.

Avant qu'une préparation pharmaceutique nouvelle puisse être mise sur le marché, la législation de plusieurs pays exige actuellement du fabricant qu'il fournisse aux autorités de contrôle des renseignements semblables à ceux que l'on envisage de faire figurer sur les fiches, indépendamment d'un grand nombre d'autres informations.

Les fiches de renseignements auraient pour but d'épargner aux laboratoires officiels de divers pays un travail de recherche compliqué concernant la structure chimique ou les propriétés physiques et chimiques des nouvelles préparations pharmaceutiques. Quel que soit l'intérêt scientifique de ce travail, il y a manifestement gaspillage de temps et d'argent si plusieurs laboratoires officiels procèdent simultanément aux mêmes recherches sur des substances ou mélanges identiques alors que ce travail a déjà été effectué.

Les participants ont signalé qu'il existe déjà des documents fournissant des données analogues à celles que les fiches de renseignements comporteraient. Leur objet essentiel est de transmettre des informations confidentielles aux autorités sanitaires des divers pays où les préparations pharmaceutiques sont obligatoirement soumises à une procédure d'enregistrement ou d'agrément ; ils apportent la preuve que les produits ou préparations nouveaux peuvent être identifiés et contrôlés, qu'ils ont la qualité voulue et qu'ils exercent une action pharmacologique bien définie.

Quelques participants ont formulé des craintes légitimes quant aux conséquences que pourrait avoir la diffusion de ces données à l'échelon international. Finalement, il a été admis que les documents destinés aux organismes administratifs auprès desquels est faite la demande d'enregistrement devraient être considérés comme confidentiels et ne faire l'objet d'aucune diffusion. Cependant, les fiches de renseignements ne peuvent avoir d'intérêt réel qu'à la condition d'être diffusées rapidement, opération qui serait retardée si l'on doit attendre l'accomplissement de la procédure d'enregistrement. En outre, le fabricant répugne à juste titre à voir rendus publics tous les renseignements communiqués. A titre de suggestion, on a donc proposé la solution suivante :

Le plus tôt possible (et de préférence au moment de la demande d'enregistrement de la préparation nouvelle), le fabricant devrait envoyer à l'OMS le maximum de renseignements compatibles avec ses intérêts légitimes. Les fiches de renseignements à cet effet pourraient être moins complètes que les tableaux descriptifs joints à la demande d'enregistrement.

Les laboratoires officiels devraient également émettre un avis sur le contenu des fiches de renseignements adressées par le fabricant : par exemple, ils pourraient soit proposer des normes ou des méthodes de contrôle qui ont fait leur preuve pratique avec un certain nombre de produits commerciaux, soit indiquer les modifications ou améliorations à apporter aux informations fournies par le fabricant. Toute modification devrait être effectuée en accord avec les laboratoires industriels.

Les fiches devraient contenir surtout des renseignements sur la technique d'analyse, qui seraient complétés de quelques données pharmacologiques et d'informations relatives aux propriétés thérapeutiques.

Concernant les renseignements techniques, on a souligné que l'étude de cette question devrait s'attacher surtout aux points suivants : 1) composition qualitative et quantitative ; 2) méthode de préparation ; 3) propriétés physiques et chimiques ; 4) méthodes d'identification et de titrage. Les informations pharmacologiques et thérapeutiques devraient porter sur les points suivants : 1) mode de présentation : comprimés, suppositoires, etc. ; 2) indications thérapeutiques et effets secondaires, contre-indications ; 3) posologie pour adultes et pour enfants ; 4) conditions de conservation et, éventuellement, limites de conservation.

6. CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES LORS DE LA DÉLIVRANCE AU PUBLIC OU DANS LES HÔPITAUX

Les participants ont fait valoir qu'aucune préparation pharmaceutique, même lorsque son activité est généralement considérée comme anodine, ne devrait être délivrée au public sans quelque contrôle préalable.

La question de la responsabilité du pharmacien d'officine est très controversée : dans certains pays, il n'est responsable que de la conservation et de la délivrance des produits ; ailleurs, sa responsabilité s'étend à la qualité même du médicament délivré.

Il est certain que le pharmacien d'officine peut s'interposer très utilement en surveillant la délivrance de certains médicaments susceptibles de nuire à la santé du consommateur. Il est important que, sous une forme quelconque, l'inspection et le contrôle de la qualité du médicament soient effectués immédiatement avant la délivrance au malade.

On a fait ressortir la responsabilité du pharmacien d'hôpital concernant les médicaments reçus ou préparés par son service. La responsabilité va de la réception des matières premières ou des médicaments préparés à la délivrance des médicaments en passant par toutes les phases de leur fabrication et de leur emmagasinage. Ultérieurement, le pharmacien a même le devoir absolu de s'assurer que le médicament a une stabilité suffisante qui se maintiendra jusqu'au moment de son administration au malade. Il va sans dire que cette responsabilité suppose une étude préalable de la stabilité des médicaments, de leurs conditionnements et des conditions d'emmagasinage.

Tout en reconnaissant que l'étendue du contrôle à exercer doit dépendre du type de l'hôpital et des installations disponibles à cet effet, les partici-

pants ont estimé qu'un grand nombre d'épreuves simples et peu coûteuses peuvent permettre un contrôle minimum. On peut notamment identifier les matières premières par la détermination du point de fusion et par diverses autres épreuves d'identité faciles à exécuter. Chaque unité d'un lot devrait porter le numéro du lot, afin de permettre, au besoin, de retrouver son origine.

On a également souligné le besoin de vérifications appropriées à toutes les phases de la fabrication : vérification de la composition et du poids, enregistrement et contrôle de toutes les opérations, surveillance des appareils, etc. La tenue de registres est nécessaire pour reconstituer la genèse de la préparation jusqu'au moment de son emploi.

Seules les circonstances locales peuvent décider de la nécessité d'épreuves chimiques et physiques plus complètes en cours de fabrication et pour le contrôle des produits finis.

Il est, en général, préférable d'effectuer dans un laboratoire indépendant les tests pharmacologiques et bactériologiques, ou la recherche des substances pyrétogènes. Bien qu'il ne soit pas toujours indispensable de les pratiquer sur chaque lot, les pharmacies d'hôpital devraient au besoin être en mesure d'adresser des préparations à un laboratoire, qui procéderait à cette série de tests.

L'attention des participants a été appelée sur le système de contrôle et de sécurité appliqué dans les pharmacies danoises qui a fait l'objet d'un rapport du Professeur S. A. Schou à l'Assemblée générale de la Fédération internationale pharmaceutique, en septembre 1960.[1] Ce système de contrôle comporte une série d'épreuves simples et peu coûteuses mises au point par Reimers, Ilver & Thomsen ; [2] il a été tout d'abord facultatif avant de devenir obligatoire. Désormais adopté en Norvège, il est à la base d'un système analogue en Suède. Un tel système simplifie considérablement la vérification des substances par le pharmacien d'officine.

On a souligné que le pharmacien d'hôpital doit porter l'entière responsabilité de la qualité des préparations délivrées par son service. S'il s'agit de médicaments fabriqués par des firmes qu'il sait offrir toutes garanties, il n'est pas toujours indispensable de procéder à des analyses complètes. Le pharmacien doit faire appel au bon sens en même temps qu'à ses compétences et à son expérience ; par ailleurs, les contrôles qu'il impose ne doivent pas être si nombreux que la délivrance des médicaments aux malades s'en trouve retardée ou que leur prix s'accroisse indûment.

On a aussi fait remarquer que si les pharmaciens des hôpitaux fabriquent en grand des préparations pharmaceutiques, ils doivent procéder à des contrôles semblables à ceux qu'appliquent les firmes productrices de médicaments.

---

[1] Schou, S. A. (1960) *J. mond. Pharm.*, **3**, 252.

[2] Reimers, Ilver & Thomsen (1959) *Arch. Pharm. Chem.*, **66**, 1183-1214.

On a noté que le système danois d'identification des matières premières est tellement simple et peu coûteux qu'il pourrait être généralisé sans qu'il en résulte une augmentation importante du coût des médicaments ou du travail des pharmaciens d'hôpitaux. On a fait observer que si le pharmacien achète des ingrédients d'une qualité conforme à la pharmacopée pour fabriquer des préparations de la pharmacopée, on peut penser que le produit obtenu aura l'activité et la qualité voulues.

7. ÉTIQUETAGE DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES

7.1 Objet et modalités de l'étiquetage

La réunion a considéré que l'objet de l'étiquetage est essentiellement de permettre l'identification du médicament et son renouvellement éventuel en même temps que d'indiquer clairement au consommateur le mode d'emploi approprié.

On a fait remarquer que l'étiquetage règle la diffusion et l'usage de produits, susceptibles de soulager et de guérir, qui peuvent cependant être dangereux s'ils sont absorbés ou administrés par erreur ou de façon anormale. La libération prochaine de la circulation des médicaments entre certains pays d'Europe impose l'obligation de mettre d'urgence à l'étude des mesures destinées à uniformiser l'étiquetage des médicaments : il y va de la sécurité des consommateurs ; les intérêts commerciaux des fabricants seront pris en considération dans la mesure où ils ne s'opposent pas à ceux des consommateurs.

L'étiquetage a pour fonction importante de renseigner le pharmacien appelé à dispenser le médicament, le médecin et les auxiliaires médicaux qui doivent en surveiller l'administration, et le malade lui-même et sa famille. Les participants se sont accordés à estimer que l'étiquetage doit être tel qu'il ne laisse aucun doute sur la nature du médicament et de ses composants. Il doit aussi permettre de juger avec exactitude du danger qu'il y a à l'utiliser sans prescription médicale.

Les participants ont affirmé à l'unanimité que l'étiquette doit fournir toutes les indications requises sur la posologie et les modes d'administration qui garantissent le bon emploi du médicament. En ce qui concerne les enfants, l'attention des participants a été particulièrement appelée sur le risque d'empoisonnement à la suite d'une confusion entre des produits pharmaceutiques et des produits alimentaires ou des confiseries — d'où la nécessité d'inscrire sur l'étiquette un avertissement du type : « Ne pas laisser à la portée des enfants ». La présentation des médicaments et leur étiquetage devraient également être tels que toute confusion avec des produits ménagers ou d'entretien soit impossible.

Une distinction a été établie entre d'une part les médicaments produits par l'industrie qui font l'objet d'une très large diffusion, et d'autre part les préparations magistrales exécutées sur prescription médicale à l'officine du pharmacien ou à l'hôpital. Les règles d'étiquetage de ces dernières préparations diffèrent quelque peu selon les pays, et leur normalisation à l'échelon international ne présente aucun intérêt. Certains participants ont souligné que les médecins désirent parfois dissimuler à leurs malades la nature des médicaments prescrits ; en conséquence, la réglementation de l'étiquetage de telles préparations devrait être assez souple.

Dans certains pays l'étiquette porte le nom du pharmacien et le numéro d'enregistrement sur le registre d'officine, numéro qui est reporté sur l'ordonnance médicale. Ailleurs, elle indique également — parfois en latin — la composition du médicament.

Les participants ont décidé de limiter leurs débats à l'étiquetage des médicaments produits par les firmes pharmaceutiques. Estimant qu'il s'agissait là d'un moyen particulier d'information, ils ont souhaité que celle-ci, qui intéresse au premier chef la santé publique, conserve toute son efficacité au cours de la distribution et qu'à tous les stades l'usage du médicament soit parfaitement explicite. Ces informations devraient être présentées selon des règles extrêmement simples qui excluent toute ambiguïté d'interprétation.

L'attention des participants a été attirée sur le danger des étiquettes conçues pour inciter à la consommation d'un médicament donné et qui relèvent de la publicité commerciale. Il a également été signalé que l'étiquetage de certains conditionnements de dimensions réduites présente des difficultés. L'étiquette doit permettre d'identifier le contenu et, en cas de difficulté, il a été convenu que le texte devrait indiquer au moins la nature du médicament, la concentration et le numéro du lot, afin de pouvoir retrouver son origine exacte en cas d'accident. Si les dimensions du conditionnement le permettent, on pourrait ajouter la posologie.

7.2 Utilisation des dénominations communes internationales

Plusieurs participants ont souligné l'intérêt que présenterait la publication par l'OMS des dénominations communes internationales proposées pour les préparations pharmaceutiques et ont indiqué que leurs pays avaient déjà adopté ces dénominations dans leurs pharmacopées. En URSS, la dénomination commune internationale figure sur un grand nombre de médicaments exportés. L'accroissement du commerce international des préparations pharmaceutiques semble rendre nécessaire l'inscription de cette appellation sur l'étiquette. On a fait observer que l'usage d'autres dénominations communes pourrait prêter à confusion, alors que l'emploi des dénominations communes internationales faciliterait également l'enseignement de la médecine et de la pharmacie. La réunion a donc admis que

toute dénomination commune proposée par l'OMS devrait figurer très lisiblement sur l'étiquette à côté du nom déposé par le fabricant.

7.3 Composition et voie d'administration

Les participants se sont déclarés en faveur de l'inscription sur l'étiquette, des quantités de principes actifs. Dans certains cas, l'étiquette devrait mentionner les quantités d'excipients lorsque ceux-ci influent sur le mode d'action du médicament.

La réunion a estimé qu'en raison de la multiplication récente des formes de présentation et des voies d'administration, il convenait d'inscrire sur l'étiquette l'un et l'autre de ces renseignements.

7.4 Indications relatives à la conservation

Estimant qu'aucune préparation pharmaceutique ne saurait être conservée indéfiniment, les participants ont été d'avis que le fabricant devrait mentionner la date de péremption sur l'étiquette ; selon le cas, cette indication pourrait être inscrite clairement ou selon un code convenu.

7.5 Indications sur les conditions de délivrance

Les conditions de la délivrance du médicament par le pharmacien pouvant varier, la réunion a estimé souhaitable que l'étiquette porte quelque indication de la catégorie à laquelle appartient la préparation. On a fait observer qu'une telle indication, signalant la nécessité d'une ordonnance médicale ou interdisant son renouvellement, permettrait au pharmacien de justifier son refus aux yeux du malade.

7.6 Indication d'origine

La réunion a estimé qu'il était indispensable que l'étiquette comporte le nom et l'adresse du fabricant responsable, ainsi que le numéro d'enregistrement ou de visa du médicament. Enfin, le numéro du lot auquel il appartient est nécessaire pour retrouver son origine en cas d'accident qui le mette en cause. Cette indication permettrait aux inspecteurs d'exercer un contrôle plus efficace et de prendre les dispositions nécessaires pour protéger la santé publique tout en respectant les droits légitimes du fabricant.

Le mode d'emploi d'un produit pharmaceutique exporté devrait être rédigé dans la langue en usage dans la région où il est vendu.

8. INSPECTION DES INSTALLATIONS DE FABRICATION DE PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES

On a fait remarquer qu'il existe en général deux types d'organisation du contrôle : 1) dans l'un, les services d'inspection et les laboratoires de contrôle relèvent d'un seul organisme d'Etat ; 2) dans l'autre, les services d'inspection dépendent du service de la santé publique et les laboratoires de contrôle demeurent autonomes (les inspecteurs leur remettent directement les échantillons). Dans les deux cas, l'inspection des fabriques est une fonction importante de l'organisation de contrôle.

L'inspection a pour but de protéger la santé publique contre les produits de mauvaise qualité, dont la fabrication, pour diverses causes, est mal organisée : manque de personnel qualifié, méthodes de travail défectueuses ou contrôle insuffisant des opérations industrielles.

8.1 Formation des inspecteurs

L'inspecteur doit avoir une formation universitaire, une connaissance étendue des procédés de fabrication et des méthodes de contrôle des matières premières et des produits finis ; à une expérience pratique dans ce domaine, il doit joindre une connaissance approfondie de la synthèse organique, des techniques pharmaceutiques, et surtout des méthodes modernes d'analyse physico-chimique. Il doit également être au courant des principes de l'échantillonnage et des méthodes statistiques du contrôle de la production. L'inspecteur doit avoir libre accès à tous les services de la fabrique. En certains cas, l'inspecteur doit pouvoir troquer son rôle de contrôleur contre celui de conseiller, et être apte à répondre à des questions ayant trait aux domaines précités. Avant tout, il doit inspirer confiance et respect.

Les industriels pourraient contribuer à améliorer la formation des inspecteurs dont l'expérience est insuffisante en leur offrant la possibilité de travailler dans leur entreprise.

8.2 Contrôle de l'innocuité

Il ne faut pas oublier que, même lorsque le fabricant a fait tout ce qui est en son pouvoir pour soumettre sa production à des contrôles adéquats, il n'est pas possible de garantir une innocuité absolue de ses produits. Tout ce que l'on peut demander au fabricant, c'est de prendre les mesures propres à assurer au maximum ce résultat. Quelle que soit l'organisation des contrôles de la fabrication à l'intérieur d'une entreprise, la sélection et la formation du personnel constituent l'une des meilleures garanties de bon fonctionnement.

Les méthodes statistiques couramment employées dans les industries mécaniques ne sont pas toujours applicables à l'industrie pharmaceutique. On ne peut demander à un fabricant que des vérifications raisonnables et suffisamment souples pour s'adapter aux cas particuliers. Dans certains cas, une mesure de la toxicité par comparaison peut fournir des données utiles indépendamment des informations obtenues par les procédés physico-chimiques courants.

Les échantillons peuvent être prélevés dans les matières premières prêtes à être utilisées, les produits en cours de fabrication et les produits finis ; tout lot qui paraît suspect à l'inspecteur devrait être soumis à un contrôle par les procédés statistiques d'échantillonnage. Il serait souhaitable que le fabricant conserve un certain nombre d'unités de chaque lot, en vue d'un contrôle ultérieur le cas échéant.

8.3 L'inspection dans divers pays

En Italie, il y a beaucoup d'usines et le problème consiste à disposer d'inspecteurs en nombre suffisant pour assurer un service de visites régulier. Il est cependant particulièrement nécessaire d'effectuer l'inspection méthodique des petites installations qui ne peuvent offrir les mêmes garanties que les grandes entreprises.

En Allemagne, chaque fabricant est responsable de sa production, et la nouvelle législation actuellement à l'étude prévoit qu'un pharmacien ou un chimiste des produits pharmaceutiques sera chargé du contrôle.

En Suisse, il n'existe pas de législation fédérale et l'inspection relève des autorités cantonales.

En Autriche, les inspecteurs sont tous pharmaciens.

En Belgique, les produits pharmaceutiques sont soumis à un contrôle. Les matières premières ne le sont pas, sauf si elles sont destinées à la fabrication.

En France, il existe un corps d'inspecteurs attachés au Service de la Pharmacie du Ministère de la Santé publique et de la Population. Là aussi, il y a pénurie de personnel qualifié ; selon la nouvelle législation, l'Ecole nationale de la Santé doit organiser un cours d'un an en vue de donner une formation spéciale aux inspecteurs de l'industrie pharmaceutique.

Au Canada, le système d'inspection a permis, dans bien des cas, d'aider les fabricants à améliorer la qualité de leurs produits. Des fiches d'une forme type sont utilisées pour consigner les informations relatives aux différentes usines, ce qui facilite le travail des inspecteurs. Dans le cas de nouvelles préparations, il est important que les méthodes de contrôle soient appliquées de manière rigoureuse.

Mieux vaut un petit nombre d'inspecteurs hautement qualifiés qu'un personnel plus abondant mais dépourvu des qualifications requises. Afin d'aider à résoudre la difficulté que constitue la formation d'un nombre

suffisant d'inspecteurs qualifiés, il a été suggéré que l'OMS étudie la possibilité d'organiser des cours de formation à l'intention des spécialistes destinés à l'inspection des fabriques de produits pharmaceutiques dans différents pays d'Europe où la législation et les conditions de fabrication sont assez voisines.

9. ORGANISATION DE SERVICES DESTINÉS AU CONTRÔLE OFFICIEL DE LA QUALITÉ DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES

Il a été fait mention de la partie du rapport du Groupe d'étude OMS chargé d'examiner l'emploi de spécifications pour les préparations pharmaceutiques, qui traite de l'organisation d'une autorité nationale de contrôle.[1]

Il a été suggéré que l'autorité chargée du contrôle de la qualité fasse partie du ministère ou de la direction de la santé, tout en constituant une unité distincte, et qu'elle ait à sa tête un fonctionnaire directement responsable devant le ministre ou le chef de la direction de la santé. Cette autorité devrait comprendre trois sections :

1) section d'administration et d'exécution ;
2) services d'inspection ;
3) services de laboratoire.

9.1 Section d'administration et d'exécution

La section d'administration et d'exécution élaborerait des lois et des règlements, établirait des méthodes de contrôle, tiendrait registre des fabricants, des travaux d'analyse et d'inspection, et délivrerait aux fabricants les permis de vente de leurs produits. Elle serait également chargée de tenir à jour la statistique de ses activités, assurerait la gestion administrative, tiendrait la comptabilité et participerait à l'établissement du budget. La section administrative doit être habilitée à demander des avis juridiques, ou compter parmi ses membres des personnes ayant une formation juridique.

9.2 Services d'inspection

Les inspecteurs engagés par l'autorité dans ce domaine devraient avoir une qualification professionnelle et posséder une bonne formation. Ils devraient posséder une connaissance étendue des procédés de fabrication, du contrôle des fiches de fabrication, et des méthodes d'examen au laboratoire, des matières premières et des produits finis. Il est impossible d'exercer

---

[1] *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1957, **138**, 23-30.

un contrôle sur les fabriques en se bornant à analyser des échantillons prélevés sur les produits mis en vente. En plus du travail de laboratoire, il importe de s'assurer que chaque fabricant de produits pharmaceutiques est à même d'exercer un contrôle approprié sur tous les lots de toutes les préparations qu'il met en vente — et que de fait il procède réellement à ce contrôle. L'inspection des fabriques de produits pharmaceutiques constitue donc une des tâches les plus importantes qui incombent aux autorités.

9.3 Services de laboratoire

La section des services de laboratoire serait responsable des services techniques et scientifiques, et donnerait les avis nécessaires à l'exécution des tâches imparties à la section de contrôle : entre autres, analyse ou examen des échantillons, mise au point ou adoption de méthodes d'analyse ou d'examen, élaboration ou adoption de normes, recherches scientifiques sur les préparations pharmaceutiques inhabituelles ou nouvelles, étude critique des renseignements techniques fournis par les fabricants sur leurs produits, et conseils au chef de la section de contrôle sur toutes les questions scientifiques et techniques.

La section des services de laboratoire doit disposer de spécialistes hautement qualifiés et compétents ; afin d'entretenir leur intérêt pour ce domaine particulier de la science, il y a lieu de les encourager à effectuer des travaux originaux. Ce travail de recherche peut être éventuellement limité à la solution de problèmes directement ou indirectement liés au contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques. C'est là un terrain qui ouvre des perspectives étendues à des spécialistes de formations différentes. Il convient de souligner combien il est important que ce travail de recherche soit effectué dans les laboratoires de la section de contrôle.

Trois types de laboratoires sont normalement nécessaires :

a) un laboratoire d'analyses chimiques et physiques ;

b) un laboratoire pour les essais mettant en œuvre des techniques physiologiques et pharmacologiques ;

c) un laboratoire appliquant les techniques bactériologiques et immunologiques.

On doit disposer du meilleur équipement scientifique possible pour assurer un travail de laboratoire efficace. Une bonne bibliothèque contenant des revues et des manuels scientifiques et professionnels est un instrument de travail indispensable.

9.4 Remise de certains travaux de contrôle de la qualité

Il a été suggéré qu'il peut être opportun, voire nécessaire dans certains pays, de demander à d'autres laboratoires qui ne sont pas placés sous

l'autorité directe du chef de la section de contrôle, d'effectuer certains travaux de laboratoire. En pareil cas, l'autorité du chef de la section de contrôle sur le travail fait à l'extérieur doit être clairement définie.

9.5 Recours à des laboratoires et bureaux auxiliaires

Les particularités géographiques de certains grands pays rendent nécessaire la création de laboratoires auxiliaires afin que les échantillons puissent être examinés sans délai. Les échantillons qui ne peuvent être analysés dans un laboratoire régional doivent être remis au laboratoire central. Il convient que les laboratoires régionaux disposent d'un service d'inspection et d'un personnel administratif d'effectif réduit.

Dans un pays de régime fédéral, il peut être nécessaire de confier le travail courant à des laboratoires d'Etat ou provinciaux. Cette disposition peut présenter les faiblesses inhérentes à tout travail confié à l'extérieur (difficulté d'assurer la surveillance) ou d'autres encore qui résultent du fait que certaines régions sont fort éloignées les unes des autres. On doit définir avec soin la compétence du chef de la section de contrôle et employer tous les moyens propres à assurer une application uniforme des textes législatifs dans toutes les régions du pays.

Enfin, on ne devrait jamais édicter des lois ou des règlements qui ne peuvent ou qui ne seront pas mis en vigueur.

9.6 Services de laboratoire inter-pays

Il a été suggéré qu'il serait utile, dans diverses parties du monde, de créer des laboratoires communs à plusieurs pays où des travaux de laboratoire seraient effectués aux moindres frais avec un effectif minimum en personnel qualifié.

Toutefois, les participants n'ont pas été convaincus de cette nécessité ; en revanche, ils ont estimé que certains pays pourraient, au besoin, établir entre eux un système d'échange confidentiel des résultats d'analyses et des appréciations de médecins sur les spécialités pharmaceutiques.

9.7 Services consultatifs industriels

Plusieurs participants ont fait observer que des comités consultatifs composés de spécialistes de l'industrie et du gouvernement, de médecins et de pharmaciens, pourraient jouer un rôle très utile en élaborant des spécifications, des méthodes officielles et des règlements.

Il a été signalé également que les réunions mixtes organisées par la Fédération internationale pharmaceutique entre pharmaciens de l'industrie et directeurs de laboratoires, peuvent, dans une certaine mesure, avoir fonction consultative auprès des organismes de contrôle de l'Etat. Aux

Etats-Unis d'Amérique, fonctionne un Pharmaceutical Contact Committee qui fait office d'organe de liaison entre les pharmaciens de l'industrie, les représentants de la Food and Drugs Administration, de la Pharmacopée des Etats-Unis et du Formulaire national. Au Royaume-Uni, les spécialistes de l'analyse chimique appartenant aux services publics et ceux de l'industrie ont constitué une commission d'experts des méthodes utilisées qui formule aussi des recommandations sur les procédés d'analyse qui se rapportent aux préparations pharmaceutiques.

En Italie où le contrôle de la qualité des médicaments relève du Ministère de la Santé pour son administration et son application, les travaux de laboratoires sont du ressort de l'Istituto Superiore di Sanità. A titre expérimental, une partie des travaux courants de contrôle sont pour l'instant confiés aux laboratoires régionaux.

9.8 La situation dans les pays à régime fédéral

En URSS, où les règlements et les normes concernant les médicaments sont identiques dans toutes les républiques, on ne risque guère que le contrôle des médicaments dans les laboratoires régionaux manque d'uniformité. En cas de problème trop difficile à résoudre sur place, il reste toujours la possibilité de s'adresser à l'Institut central de Moscou.

En Suisse, les vingt-quatre cantons n'ont pas une législation identique sur les préparations pharmaceutiques mais ils subventionnent en commun un Institut central de contrôle des médicaments, à Berne, qui procède aux analyses chimiques. Les tests biologiques sont effectués dans des instituts universitaires. Dans la plupart des cantons, il existe une inspection des pharmacies, complétée parfois d'une inspection des fabriques.

En République fédérale d'Allemagne, aucun institut fédéral de contrôle n'existe actuellement ou n'est envisagé par la nouvelle législation. Le contrôle est sous l'autorité des pays (Länder). D'après la nouvelle législation, les organismes responsables doivent inspecter les fabriques et prélever des échantillons. Ils doivent également inspecter les pharmacies et autres lieux de vente au détail de préparations pharmaceutiques. L'analyse des échantillons est effectuée sur place conformément aux protocoles établis par les laboratoires assermentés.

9.9 Recherches dans les laboratoires de contrôle

Enfin, on a souligné la nécessité de poursuivre des travaux de recherche dans les laboratoires de contrôle afin de soutenir l'intérêt du personnel et d'entretenir ses capacités, et aussi de découvrir les meilleures méthodes d'analyse. En France, la moitié environ des travaux sont consacrés à la recherche appliquée et 5 % à la recherche pure. Au Canada, à peu près

10 % du budget de l'organisme de contrôle est affecté à la recherche. Toutefois, on a fait observer que ces chiffres dépendent beaucoup de la définition, plus ou moins large, du terme « recherche ».

10. CLASSIFICATION DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES D'APRÈS LES RESTRICTIONS CONCERNANT LEUR VENTE

Les participants ont noté que les restrictions apportées à la vente des médicaments varient beaucoup selon les pays. Il y a deux modalités extrêmes :

a) vente de toutes les drogues et préparations pharmaceutiques réservée aux seuls pharmaciens ;

b) vente sans restriction des drogues et préparations pharmaceutiques, à l'exception des stupéfiants et de certains produits inscrits aux tableaux des substances toxiques et vénéneuses.

Il est actuellement impossible d'obtenir — car on se heurte alors aux traditions de certains pays — que soit universellement accepté le principe de la vente exclusive des médicaments par le pharmacien.

Les stupéfiants ne posent aucun problème, en raison d'un accord international sur le principe d'appliquer les conditions les plus strictes à l'importation, à la fabrication et à la vente de ces substances. En fait, les stupéfiants sont relativement peu nombreux en comparaison du nombre possible de médicaments nouveaux qui est illimité. Naguère, les restrictions se fondaient principalement sur la toxicité du médicament considéré et, tant que les médicaments synthétiques ont constitué l'exception, cette méthode grossière de classification s'est révélée suffisante. Mais, les nouvelles préparations pharmaceutiques ont posé des problèmes nouveaux : sans devoir être classée comme toxique et vénéneuse au sens littéral, une substance peut néanmoins être dangereuse pour le public lorsqu'elle est prise sans surveillance médicale. La législation fondée sur la classification des médicaments en substances qui sont ou ne sont pas toxiques et vénéneuses est trop restrictive pour pouvoir être appliquée à des médicaments nouveaux, comme les sulfamides, les hormones sexuelles, les amphétamines, les corticostéroïdes, les antibiotiques, etc. On peut néanmoins proposer une classification établie sur une base pharmacologique, qui serait de nature à résoudre le problème (voir annexe 1).

Les modes principaux de restriction à la vente sont de deux sortes :

1) vente exclusivement sur ordonnance ;

2) vente réservée aux pharmaciens.

10.1 Vente exclusivement sur ordonnance — Groupe R

Ce mode de restriction est le plus rigoureux ; il concerne tous les médicaments dont l'usage sans avis médical pourrait être dangereux. Les médicaments de cette catégorie peuvent être répartis en trois sous-groupes :

a) médicaments à délivrer une seule fois ;

b) médicaments à délivrer plusieurs fois, mais seulement aux dates et selon les quantités indiquées par l'ordonnance médicale ;

c) médicaments à délivrer plusieurs fois sans autres indications du médecin prescripteur.

Au Royaume-Uni, le Service national de Santé dispose que les médicaments ne peuvent être délivrés qu'une seule fois, mais cette exigence découle du règlement du Service national de Santé et non de la législation sur les substances toxiques et vénéneuses. Lorsqu'il s'agit d'ordonnances établies par un médecin n'appartenant pas au Service national de Santé, les stupéfiants prescrits peuvent être délivrés jusqu'à trois fois, à condition que le médecin le précise expressément. Pour d'autres médicaments inscrits aux tableaux des substances toxiques et vénéneuses, l'ordonnance peut être renouvelée sans limite pourvu que le médecin précise le nombre des renouvellements et leur fréquence. En d'autres cas, aucune restriction n'est apportée au renouvellement des ordonnances. Les médicaments de ce groupe peuvent donc être subdivisés en deux catégories : R_1 — à délivrer une seule fois, à moins que le renouvellement ne soit expressément précisé sur l'ordonnance ; R — à délivrer plusieurs fois sans autres indications particulières du médecin. La question de savoir si le renouvellement d'une même ordonnance doit être effectué même en l'absence d'instructions précises du médecin prête à controverse et les participants ont émis des avis divergents à ce sujet.

10.2 Vente réservée aux pharmaciens — Groupe P

Dans certains pays, la vente de toutes les préparations pharmaceutiques, y compris les remèdes de famille, est réservée aux pharmaciens. Lorsque ce monopole n'existe pas, de nombreux médicaments impropres à la vente générale sont vendus au public par l'intermédiaire de divers détaillants. Il a été proposé d'inclure dans ce groupe tous les médicaments, à l'exception de ceux qui, vendus au public sur une vaste échelle, ont fait la preuve de leur innocuité après usage et expérience de longue durée. Tous les médicaments nouveaux devraient automatiquement être compris dans ce groupe, mais beaucoup de participants ont estimé que le groupe R était plus indiqué en pareil cas.

Les modalités de vente par les pharmaciens varient également en fonction du danger que présente le médicament. Les substances toxiques et dangereuses pouvant donner lieu à un emploi abusif et criminel ne devraient pas être vendues sans un enregistrement de l'ordonnance, de manière que leur provenance puisse être facilement retrouvée le cas échéant. Le pharmacien doit réserver à ces produits un ordonnancier où il porte les indications relatives à leur vente. Bien que la vente des autres médicaments n'exige pas une telle formalité, il serait d'intérêt public d'accorder le monopole de leur vente aux pharmaciens qui par conscience professionnelle mettent en garde contre les dangers éventuels d'un emploi abusif.

10.3 Nécessité de recherches plus approfondies sur les problèmes posés par les restrictions apportées à la vente des médicaments

Les participants ont convenu que, bien que certains pays réservent la vente de toutes les préparations pharmaceutiques aux pharmaciens, on ne peut pas s'attendre à ce que ce principe soit universellement accepté.

La question du classement des médicaments nouveaux dans la catégorie « vente exclusivement sur ordonnance » a fait l'objet d'une discussion. On a généralement admis que les nouveaux médicaments à forte activité devraient être soumis à cette restriction, mais comme elle n'est pas justifiée pour certains d'entre eux, l'accord n'a pu se faire sur la nécessité de classer tous les médicaments nouveaux dans cette catégorie. Par ailleurs, on a fait observer que lever une restriction à la suite d'une utilisation clinique prolongée complétant ce que l'on sait d'un médicament est plus facile que d'instituer de nouvelles restrictions.

L'uniformisation des restrictions est conforme à l'intérêt du commerce international. A cet égard, l'Organisation mondiale de la Santé pourrait apporter une aide utile et les participants ont reconnu que le problème mérite d'être étudié d'urgence.

11. FORMATION DU PERSONNEL

Les problèmes que pose la formation d'un personnel apte à travailler dans un laboratoire de contrôle ou capable d'assumer les fonctions d'inspecteur ont été passés en revue. Il est apparu qu'après l'enseignement des principes fondamentaux de la pharmacie, on devrait organiser une formation plus spécialisée, car les techniques d'essais pharmacologiques utilisent de plus en plus des appareils très complexes. Peu de pays peuvent assurer la formation voulue. Afin d'aider à aplanir cette difficulté, l'OMS pourrait accorder des bourses permettant à leurs bénéficiaires d'étudier dans des laboratoires appropriés. On a insisté sur le fait que ces bourses donneraient

la possibilité d'entreprendre non seulement un projet national à long terme, mais encore des études portant sur des sujets déterminés.

Il a été suggéré que l'OMS établisse en Europe une liste des laboratoires et organismes appropriés qui voudraient bien accueillir et former du personnel pour les services de contrôle pharmaceutique. Dans cet ordre d'idées, on a discuté la possibilité d'envoyer des boursiers faire des stages dans l'industrie. Cette éventualité peut être envisagée sous divers aspects ; mais il est apparu que de nombreux stagiaires travaillent déjà dans l'industrie pharmaceutique.

Les participants ont aussi étudié le problème que pose, à l'échelon international, le choix des laboratoires où pourraient étudier des personnes venant de pays moins développés appartenant à d'autres régions. Il a été proposé de dresser la liste des laboratoires qui pourraient accueillir ces étudiants. Bien souvent les difficultés d'ordre linguistique revêtent alors une grande importance.

Comme on l'a fait observer, l'OMS devrait s'assurer que les boursiers ont reçu une instruction de base suffisante avant de les envoyer dans des laboratoires très actifs. Il est en effet onéreux de former des étudiants qui manquent de connaissances de base, théoriques ou pratiques.

Les bourses destinées aux inspecteurs posent un problème différent, car il s'agit d'individus qui s'intéressent plus particulièrement à la législation pharmaceutique et à sa mise en application. Il a été suggéré que l'OMS établisse un plan pour cette catégorie d'études. Les participants ont évoqué la possibilité d'organiser des séminaires destinés à ce type de personnel ; ils permettraient peut-être de répondre à une partie des besoins de cette catégorie de boursiers et d'étudiants.

NOTE

Les participants ont appris avec un profond regret le décès, survenu peu avant la réunion, de M. J. Mattelaer qui avait été nommé Consultant du Bureau régional. M. Mattelaer a pris une part très active aux travaux préparatoires de la réunion ; sa compétence technique et ses connaissances étendues étaient en grande estime.

Annexe 1

PROJET DE CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES POUR LA CODIFICATION DES RESTRICTIONS APPORTÉES À LEUR VENTE *

Préparations agissant sur l'appareil digestif : antiacides (P, U) ; antispasmodiques (P) ; sédatifs gastro-intestinaux (P, U) ; laxatifs et purgatifs (P, U).

Préparations agissant sur l'appareil cardio-vasculaire : préparations agissant sur le cœur (R) ; vasodilatateurs (R, P) ; vasoconstricteurs (R, P) ; hypotenseurs (R) ; anticoagulants (R).

Préparations agissant sur le système nerveux : Analgésiques toxicomanogènes (R_1, N) ; analgésiques antipyrétiques (R, P, U) ; analgésiques spécifiques (R, P, U) ; barbituriques (R_1) ; hypnotiques autres que les barbituriques (R, P) ; tranquillisants (R_1, R, P) ; préparations antiémétiques (R_1, P) ; anticonvulsivants (R_1) ; préparations pour le traitement de la maladie de Parkinson (R) ; myorésolutifs (R_1) ; stimulants (R_1, P).

Préparations agissant sur l'appareil uro-génital : Hormones sexuelles (R) ; diurétiques (R, P) ; préparations agissant sur l'utérus (R_1).

Préparations agissant par voie générale sur les infections : Antibiotiques (R_1) ; sulfamides (R_1) ; tuberculostatiques (R_1) ; antihelminthiques (R_1, P) ; vaccins et sérums (R).

Préparations affectant le métabolisme et la nutrition : Insuline (R) ; hypoglycémiants oraux (R) ; préparations érythropoïétiques (P) ; vitamines (P, U) ; corticostéroïdes (R_1) ; médicaments anabolisants (R) ; préparations thyroïdiennes et antithyroïdiennes (R) ; préparations antimitotiques (R).

Préparations antiallergiques : Antihistaminiques (R, P) ; préparations pour combattre la sensibilisation aux protéines (R).

Préparations topiques (non mentionnées précédemment) : Agissant sur l'œil (R, P, U) ; agissant sur l'oreille (R, P) ; agissant sur la peau (sédatifs et antiprurigineux) (P, U) ; antiseptiques et désinfectants (P, U).

---

* Les lettres entre parenthèses correspondent aux groupes de restriction de vente suivants :

R_1 — exclusivement sur ordonnance et, sous réserve d'instructions formelles du médecin, non renouvelables ; R — exclusivement sur ordonnance, mais renouvelables sans instructions formelles du médecin ; P — vente réservée aux pharmaciens ; N — stupéfiants soumis à une réglementation internationale ; U — vente libre.

Annexe 2

LISTE DES PARTICIPANTS

ALLEMAGNE (RÉPUBLIQUE FÉDÉRALE D') : Dr E. Vevera, Attaché scientifique, Ministère fédéral de l'Intérieur, Bonn

AUTRICHE : Dr R. Hloch, Service de la Santé publique, Ministère fédéral de l'Administration sociale, Vienne

BELGIQUE : M. A. Declerck, Conseiller, Inspection des Pharmacies, Ministère de la Santé publique et de la Famille, Bruxelles (*Rapporteur*)

DANEMARK : Dr K. Ilver, Chef de Laboratoire, Commission de la Pharmacopée danoise, Copenhague

FRANCE : M. J. Volckringer, Chef du Service central de la Pharmacie, Pharmacopée et Formulaire, Paris

ITALIE : Professeur A. Calò, Istituto superiore di Sanità, Rome

PAYS-BAS : Dr L. Kedde, Inspecteur des Pharmacies de la Province de la Hollande septentrionale, Leyde

POLOGNE : Professeur W. Rusiecki, Directeur adjoint, Institut de Recherches sur les Médicaments, Varsovie (*Vice-Président*)

ROYAUME-UNI : Dr H. Davis, Chief Pharmacist, Ministry of Health, Londres (*Président*)

SUÈDE : Professeur H. Hellberg, Chef, Division de Chimie, Laboratoire pharmaceutique d'Etat, Stockholm

SUISSE : M. E. Walker, Office intercantonal de Contrôle des Médicaments, Berne

TCHÉCOSLOVAQUIE : M. J. Burianek, Directeur, Institut de Contrôle des Médicaments, Prague

TURQUIE : M. A. Ungan, Directeur, Section du Contrôle des Préparations pharmaceutiques, Institut central d'Hygiène, Refik Saydam, Ankara

UNION DES RÉPUBLIQUES SOCIALISTES SOVIÉTIQUES : Professeur M. Machkovsky, Président, Commission de la Pharmacopée, Ministère de la Santé publique de l'URSS, Moscou

YOUGOSLAVIE : Professeur Zora Blagojević, Faculté de Pharmacie, Belgrade

Conférenciers :

Dr T. Canbäck, Directeur des Recherches chimiques, Laboratoire de Contrôle pharmaceutique, Stockholm, Suède

Professeur J. Cheymol, Directeur de l'Institut de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Paris, France

Professeur L. Domange, Directeur de la Section des Médicaments, Laboratoire national de la Santé publique, Paris, France (*Vice-Président*)

M. A. G. Fishburn, Director of Control, Imperial Chemical Industries Ltd., Wilmslow, Cheshire, Angleterre

Dr F. Hippenmeier, Pharmacien cantonal, Zurich, Suisse

Dr K. G. Krebs, E. Merck A.G., Darmstadt, Allemagne

Dr V. Kusević, Directeur de l'Institut de Contrôle des Médicaments, Zagreb, Yougoslavie

Dr E. Lang, Ciba S. A., Bâle, Suisse

Professeur T. D. Whittet, Chief Pharmacist, Pharmaceutical Department, University College Hospital, Londres, Angleterre

Observateurs :

Dr S. Bukowski, Directeur, Service de la Pharmacie, Ministère de la Santé et de la Prévoyance sociale, Varsovie, Pologne (*Président d'honneur*)

Professeur K. Kalinowski, Président, Commission de la Pharmacopée polonaise, Varsovie, Pologne

Mme G. A. Kasavina, Ministère de la Santé publique de l'URSS, Moscou, URSS

Dr Z. Margasinski, Institut de Recherches sur les Médicaments, Varsovie, Pologne

Secrétariat :

M. P. Blanc, Chef, Service des Préparations pharmaceutiques, OMS, Genève, Suisse

Dr J. D. Cottrell, Directeur adjoint, Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, Copenhague, Danemark

Dr D. O. Hasenbring, Fonctionnaire régional pour la Médecine sociale et les Soins médicaux, Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, Copenhague, Danemark

Dr C. A. Morrell, Président du Comité canadien des Normes de Pharmacopée, Ministère de la Santé nationale et du Bien-Etre social, Ottawa, Canada (*Consultant*)